



Нанокompозиты, состоящие из наночастиц диоксида титана, антисмысловых олигонуклеотидов и фотоактивируемых групп, как агенты для эффективного воздействия на нуклеиновые кислоты

Левина А.С.¹, Репкова М.Н.¹, Мазурков О.Ю.², Макаревич Е.В.²,
Мазуркова Н.А.², Зарытова В.Ф.^{1✉}

¹Институт химической биологии и фундаментальной медицины, Новосибирск, Россия;

²Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», Кольцово, Новосибирская область, Россия

Аннотация

Актуальность. Исследования на модельных системах подтвердили эффективность антисмысловых олигонуклеотидов, в том числе содержащих фотоактивируемые группы, для модификации нуклеиновых кислот (НК), однако эта стратегия пока не нашла широкого применения из-за отсутствия успешных методов доставки в клетки. Создание эффективных препаратов, способных воздействовать на НК-мишени в клетках, является актуальной задачей.

Цель работы — создание нанокompозитов, состоящих из наночастиц TiO₂, олигонуклеотидов и фотоактивируемых групп, и исследование их воздействия на НК-мишени на примере ингибирования репликации вируса гриппа А в клеточной системе.

Материалы и методы. В работе использовали вирус гриппа A/Aichi/2/68 (A/H3N2), N-сукцинимидный эфир п-азидотетрафторбензойной кислоты, TiO₂-наночастицы (анатаз) и олигодезоксирибонуклеотиды. Противовирусную активность созданных нанокompозитов исследовали на клетках MDCK, заражённых вирусом A/H3N2.

Результаты и обсуждение. Созданы уникальные нанокompозиты, состоящие из трех функциональных компонентов: наночастиц TiO₂, олигонуклеотидов и фотоактивируемой тетрафторарилазидогруппы, обеспечивающих, соответственно, проникновение в клетки, селективное взаимодействие с НК-мишенями и фотомодификацию этих мишеней. Продемонстрирован значительный противовирусный сайт-специфический эффект предложенных нанокompозитов в отношении вируса гриппа А в клеточной системе, который превышает эффект аналогичных препаратов, не содержащих фотоактивируемую группировку.

Заключение. Продемонстрирована биологическая активность созданных нанокompозитов на примере высокоэффективного подавления репликации вируса гриппа А в клеточной системе. Полученные результаты указывают на перспективность использования предложенных препаратов для воздействия на НК-мишени внутри клеток.

Ключевые слова: TiO₂-наночастицы, нанокompозиты, олигонуклеотиды, фотоактивируемые группы, противовирусная активность

Источник финансирования. Базовое бюджетное финансирование ИХБФМ СО РАН в рамках Программы фундаментальных научных исследований РФ № 121031300042-1 и финансирование Государственного задания ГНЦ ВБ «Вектор» № 30/21.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Левина А.С., Репкова М.Н., Мазурков О.Ю., Макаревич Е.В., Мазуркова Н.А., Зарытова В.Ф. Нанокompозиты, состоящие из наночастиц диоксида титана, антисмысловых олигонуклеотидов и фотоактивируемых групп, как агенты для эффективного воздействия на нуклеиновые кислоты. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2024;101(1):127–132.
DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-456>

EDN: <https://www.elibrary.ru/zopuhr>

Original Study Article

<https://doi.org/10.36233/0372-9311-456>

Nanocomposites consisting of titanium dioxide nanoparticles, antisense oligonucleotides, and photoactive groups as agents for effective action on nucleic acids

Asya S. Levina¹, Marina N. Repkova¹, Oleg Yu. Mazurkov², Elena V. Makarevich², Natalya A. Mazurkova², Valentina F. Zarytova^{1✉}

¹Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Novosibirsk, Russia;

²State Research Center of Virology and Biotechnology "Vector", Koltsovo, Novosibirsk region, Russia

Abstract

Relevance. Studies on model systems have confirmed the effectiveness of antisense oligonucleotides, including those that contain photoactive groups, for the modification of nucleic acids. However, this strategy has not yet found wide application due to the lack of successful methods for the cellular delivery. The development of effective preparations capable of acting on target nucleic acids in cells is an urgent task.

The objective of the work is to create nanocomposites consisting of TiO₂ nanoparticles, antisense oligonucleotides, and photoactive groups and to study their effect on target nucleic acids by the example of inhibition of influenza A virus replication in the cellular system.

Materials and methods. Influenza virus A/Aichi/2/68 (A/H3N2), N-succinimide ether of *p*-azidotetrafluorobenzoic acid, TiO₂ nanoparticles, and oligodeoxyribonucleotides have been used in the work. The antiviral activity of the proposed nanocomposites has been studied on the MDCK cells infected with the A/H3N2 virus.

Results and discussion. Unique nanocomposites have been created, which consist of three functional components, i.e., titanium dioxide nanoparticles, antisense oligonucleotides, and the photoactive tetrafluoroarylazide group, respectively, providing penetration into cells, selective interaction with target nucleic acids, and photomodification of the targets. A significant antiviral site-specific action of the nanocomposites has been demonstrated against the influenza A virus in the cellular system, which exceeds the effect of the analogous samples that contain no photoactive groups.

Conclusion. The biological activity of the created nanocomposites has been demonstrated by the example of highly effective suppression of influenza A virus replication in the cellular system. The results indicate the prospects of using the proposed drugs to affect target nucleic acids inside cells.

Keywords: TiO₂ nanoparticles, nanocomposites, oligonucleotides, photoactive groups, antiviral activity

Funding source. Basic budget financing of the Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Program of Fundamental Scientific Research of RF No. 121031300042-1 and State assignment of the State Scientific Center for State Research Center of Virology and Biotechnology "Vector" No. 30/21.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For citation: Levina A.S., Repkova M.N., Mazurkov O.Yu., Makarevich E.V., Mazurkova N.A., Zarytova V.F. Nanocomposites consisting of titanium dioxide nanoparticles, oligonucleotides, and photoactive groups as agents for effective action on nucleic acids. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2024;101(1):127–132.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-456>

EDN: <https://www.elibrary.ru/zopuhr>

Введение

Реакционноспособные производные олигонуклеотидов (ОН) широко используются для сайт-специфической модификации нуклеиновых кислот (НК). Этот подход, впервые предложенный Н.И. Гриневой и соавт. [1], основан на сохранении способности ОН, несущих химически активные группы, образовывать комплементарные комплексы с НК-мишенью, что обеспечивает её направленную модификацию. ОН играет роль адреса, обеспечивающего комплементарное связывание с фрагментом целевой НК. Реактивная группа модифицирует этот

фрагмент и блокирует функцию НК. В последние годы эта стратегия, так называемый антисмысловый подход, получила широкое признание.

Для воздействия на НК широко используются производные ОН, содержащие различные фотоактивируемые группы. Эти группы стабильны в физиологических условиях и инертны в темноте и реагируют только при облучении, поэтому можно инициировать реакцию в любой момент и легко контролировать процесс модификации. Ароматические азиды представляют особый интерес, поскольку они обладают высоким квантовым выходом, т.е.

не требуют высокой интенсивности и длительного времени экспозиции для активации. Ранее показано, что производные ON, несущие перфторарилазидную группу, оказались высокоэффективными реагентами для модификации НК [2, 3].

Исследования на различных модельных системах подтвердили эффективность ON для модификации НК, однако эта стратегия пока не нашла широкого применения. Основным препятствием является отсутствие эффективных методов доставки ON и их реакционноспособных производных в клетки. Для этой цели часто используются неорганические наночастицы различной природы [4, 5]. Известно, что наночастицы оксида титана (TiO_2) проникают в клетки [6]. В наших предыдущих работах показано, что ON-содержащие наноконпозиты на основе наночастиц TiO_2 способны проникать через клеточную мембрану [7, 8]. В работах [9–11] продемонстрирован противовирусный эффект наноконпозитов на основе наночастиц TiO_2 , несущих нативные олигодезоксирибонуклеотиды, в отношении вируса гриппа А.

Целью данной работы было создание наноконпозитов, состоящих из наночастиц TiO_2 и ON с фотоактивируемыми группами, и исследование их воздействия на НК-мишени на примере ингибирования репликации вируса гриппа А в клеточной системе.

Материалы и методы

В работе использовали клетки MDCK, вирус гриппа А/Aichi/2/68 (А/Н3N2) (ГНЦ ВБ «Вектор»); ON, синтезированные на ДНК-синтезаторе «ASM-800» («Biosset»). N-сукцинимидный эфир п-азидотетрафторбензойной кислоты ($\text{ArN}_3\text{-SuIm}$) получен по методу [12].

Наночастицы TiO_2 в кристаллической форме анатаза получали гидролизом изопропоксида титана $\text{Ti}(\text{O-iPr})_4$ [7, 8].

Наноконпозиты первого типа $\text{TiO}_2/\text{PL-ON}$ с ковалентной связью между ON и полилизинном (PL) получали с практически количественным выходом [8] при смешивании заранее полученного конъюгата PL-ON с наночастицами анатаза. Наноконпозиты второго типа $\text{TiO}_2/\text{PL}\bullet\text{ON}$ с ионной связью между ON и PL получали при смешивании ON с TiO_2 -наночастицами с заранее иммобилизованным PL с ёмкостью по аминок группам PL 1 мкмоль/мг [8]. Выход при получении обоих типов наноконпозитов был практически количественный; ёмкость по ON — 20 нмоль/мг.

Все манипуляции с наночастицами и наноконпозитами проводили после обработки ультразвуком в течение 30 с в ультразвуковой ванне («Сапфир»). Характеристика наноконпозитов проведена с использованием физико-химических методов (просвечивающая электронная микроскопия высокого раз-

решения, сканирующая электронная микроскопия, малоугловое рентгеновское рассеяние) и описана ранее [7, 8]. Показано, что размер наноконпозитов был больше на ~1 нм размера исходных наночастиц (~5 нм), что указывало на образование комплексов между фрагментами ДНК и наночастицами. Соотношение фосфата и титана (P/Ti) в наноконпозитах показало хорошую корреляцию между расчётными и экспериментальными данными. Используя радиоактивно и флуоресцентно меченные ON, мы подтвердили их прикрепление к наночастицам и показали, что ON в обоих типах наноконпозитов сохранили свою способность образовывать комплементарные комплексы и могут проникать в эукариотические клетки [7, 8, 11].

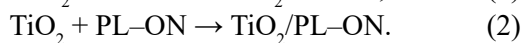
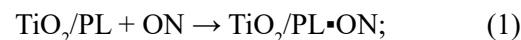
Введение фотоактивируемой арилазидной группы в ON проводили по методу [2] при обработке ON, содержащего концевую аминокгруппу, с помощью $\text{ArN}_3\text{-SuIm}$ и получали ON^* , содержащий арилазидную группу, который использовали для получения наноконпозитов $\text{TiO}_2/\text{PL}\bullet\text{ON}^*$. Наноконпозиты $\text{TiO}_2/\text{PL}^*\text{-ON}$ получали при обработке наноконпозитов $\text{TiO}_2/\text{PL-ON}$ с помощью $\text{ArN}_3\text{-SuIm}$ [13].

Противовирусную активность созданных наноконпозитов исследовали на клетках MDCK, заражённых вирусом А/Н3N2 [13]. Заражённые вирусом клетки MDCK, не обработанные наноконпозитами, использовали в качестве контроля.

УФ-облучение заражённых клеток MDCK проводили в процессе инкубации с наноконпозитами лампой «PL-S 9W/10» (350–400 нм, 10 мВ/см², дистанция 1 см; «Philips»).

Результаты и обсуждение

Для создания наноконпозитов использовали две стратегии [8]. Первый метод (1) состоит в электростатическом связывании ON с предварительно подготовленными наночастицами, покрытыми PL (TiO_2/PL). Второй метод (2) состоит в иммобилизации PL-содержащих олигодезоксирибонуклеотидов (PL-ON) на TiO_2 -наночастицах.



Для получения фотоактивируемых наноконпозитов в первом случае на наночастицах TiO_2/PL иммобилизовали ON с предварительно введённой фотоактивируемой арилазидной группой [2] и получали наноконпозиты $\text{TiO}_2/\text{PL}\bullet\text{ON}^*$. Во втором случае перфторарилазидную группу присоединяли к аминокгруппам PL в сформированном наноконпозите и получали $\text{TiO}_2/\text{PL}^*\text{-ON}$. Таким образом, получены два типа наноконпозитов: с ионной (\bullet) или ковалентной ($-$) связью между ON и PL, причём фотоактивируемая группа введена либо в ON в первом случае, либо в остаток PL во втором случае.

В качестве ОН в нанокompозитах использовали 21-мерный олигодезоксирибонуклеотид 5'-GCAAAAGCAGGGTAGATAATCp (ODN), комплементарный 3'-концевой области (-)РНК 5-го сегмента вируса гриппа А, кодирующего белок NP, и 5'-GATCAACTCCATATGCCATGTp (SCR) со случайной последовательностью в качестве контроля.

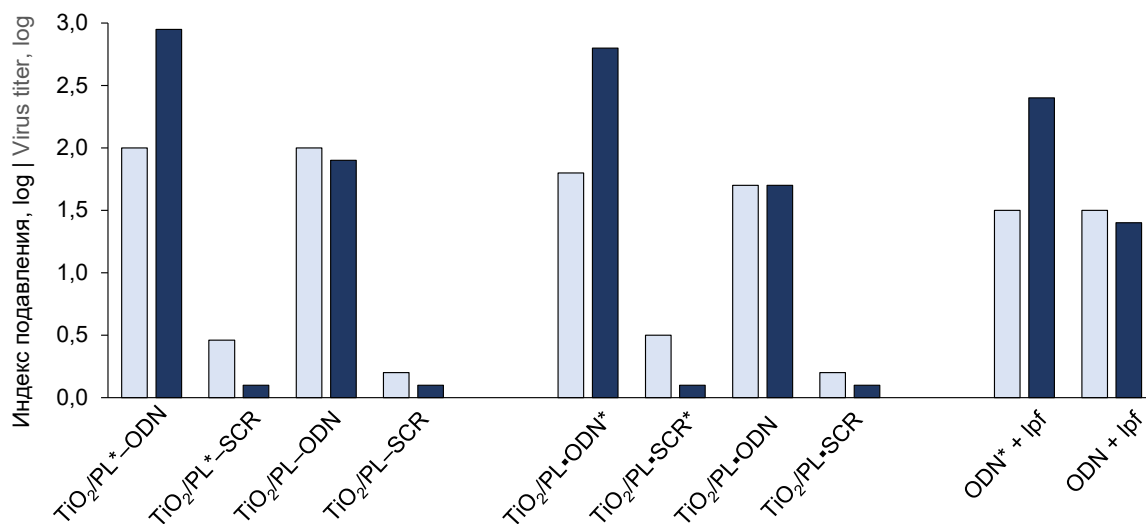
В исследованиях противовирусной активности на клетках MDCK, заражённых вирусом А/Н3N2, использовали нанокompозиты в нетоксичной для клеток концентрации 100 мкг/мл. Ингибирование вируса в клетках MDCK выражали в виде логарифма индекса подавления продукции (ИПП) вируса. Значение log ИПП равняется разности логарифмов титра вируса в клетках в отсутствие (контроль) и в присутствии образцов. Таким образом, log ИПП означает, на сколько порядков происходит ингибирование вируса; чем выше log ИПП, тем более эффективно действует исследуемый препарат.

Прежде всего, следует отметить, что нанокompозиты обладают сайт-специфическим действием, т.е. «комплементарные» нанокompозиты, несущие ODN, комплементарный вирусной РНК, проявляют существенно большую активность по сравнению с «некомплементарными» нанокompозитами, несущими случайную последовательность SCR (**рисунок**). Разница составляет 1,5–2,0 порядка до облучения, после облучения этот эффект выражен даже в большей степени.

ODN* проявляет примерно на порядок большую активность после облучения независимо от того, в составе какого нанокompозита он доставлен в клетки (рисунок). Как и следовало ожидать, «комплементарные» нанокompозиты, не содержащие фотоактивируемую группу, не отличаются по своей активности до и после облучения. Противовирусная активность комплементарных ODN почти не зависит от наличия фотоактивируемой группы в составе нанокompозита, если они не подвергаются облучению. Положение фотоактивируемой группы в нанокompозите (на остатке полилизина или в ODN) практически не влияет на противовирусный эффект.

Интересно отметить, что «некомплементарные» нанокompозиты, несущие фотоактивируемую группу, менее активны после облучения (рисунок). Возможно, этот эффект вызван автодеструкцией SCR при облучении в том случае, если он не находится во взаимодействии с комплементарной мишенью, что приводит к снижению противовирусной активности.

Как и в случае, когда ODN находится в составе нанокompозитов, не связанных с наночастицами ODN, доставленный в клетки с помощью липофектамина (широко используемого трансфекционного агента), проявляет большую активность после облучения, если он содержит арилизидную группу, а активность немеченого ODN не зависит от облучения (рисунок). Во всех случаях ODN в составе нанокompозитов проявляет несколько большую



Противовирусная активность образцов нанокompозитов на основе наночастиц TiO₂, содержащих комплементарный (ODN) и некомплементарный (SCR) ОН по отношению к вирусной РНК, а также содержащих или не содержащих фотоактивируемую арилизидную группу на остатке полилизина или ОН (соответственно PL*, ODN*, SCR* и PL, ODN, SCR).

Светлые столбики — до ультрафиолетового облучения культуры зараженных клеток с образцами, темные — после. lpf — липофектамин.

Antiviral activity of samples expressed as the logarithm of the virus production suppression index. TiO₂-based nanocomposites contained complementary and non-complementary oligonucleotides to viral RNA (ODN and SCR, respectively); they contained the photoactive arylazide group on the polylysine residue or oligonucleotide (PL*, ODN*, or SCR*) or did not contain this group.

The light and dark columns correspond to the results before and after UV irradiation of infected cell cultures with samples, respectively; lpf, lipofectamine.

противовирусную активность по сравнению с тем, когда он доставлен в клетки в присутствии липофектамина.

Заключение

Таким образом, созданы уникальные наноконструкты, состоящие из трех функциональных компонентов: наночастиц TiO₂, антисмыслового ODN и фотоактивируемой тетрафторарилазидогруппы, обеспечивающих, соответственно, проникновение в клетки, селективное взаимодействие с НК-мишенями и фотомодификацию этих мишеней. Продемонстрирован значительный противовирусный сайт-специфический эффект предложенных наноконструктов для воздействия на НК-мишени на примере ингибирования репликации вируса гриппа А в клеточной системе. Показано, что наноконструкты, содержащие фотоактивируемую группу, более эффективны по сравнению с немодифицированными аналогами. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности использования предложенных препаратов для воздействия на НК-мишени внутри клеток.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ | REFERENCES

1. Belikova A.M., Zarytova V.F., Grineva N.I. Synthesis of ribonucleosides and diribonucleoside phosphates containing 2-chloroethylamine and nitrogen mustard residues. *Tetrahedron Lett.* 1967;37:3557–62.
DOI: [https://doi.org/10.1016/s0040-4039\(01\)89794-x](https://doi.org/10.1016/s0040-4039(01)89794-x)
2. Levina A.S., Berezovskii M.V., Venjaminova A.G., et al. Photomodification of RNA and DNA fragments by oligonucleotide reagents bearing arylazide groups. *Biochemie.* 1993;75(1-2): 25–7. DOI: [https://doi.org/10.1016/0300-9084\(93\)90020-s](https://doi.org/10.1016/0300-9084(93)90020-s)
3. Levina A.S., Tabatadze D.R., Dobrikov M.I., et al. Site-specific photomodification of single-stranded DNA targets by arylazide and perfluoroarylazide derivatives of oligonucleotides. *Antisense Nucleic Acids Drug Dev.* 1996;6(2):119–26.
DOI: <https://doi.org/10.1089/oli.1.1996.6.119>
4. Kim T.H., Kim M., Eltohamy M., et al. Efficacy of mesoporous silica nanoparticles in delivering BMP-2 plasmid DNA for in vitro osteogenic stimulation of mesenchymal stem cells. *J. Biomed. Mater. Res. A.* 2013;101(6):1651–60.
DOI: <https://doi.org/10.1002/jbm.a.34466>

Информация об авторах

Левина Ася Сауловна — к.х.н., с.н.с. лаб. нуклеиновых кислот ИХБФМ СО РАН, Новосибирск, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-2423-3805>

Репкова Марина Николаевна — к.х.н., н.с. лаб. нуклеиновых кислот ИХБФМ СО РАН, Новосибирск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7108-9036>

Мазурков Олег Юрьевич — к.б.н., н.с. отдела профилактики и лечения особо опасных инфекций ГНЦ ВБ «Вектор», р. п. Кольцово, Новосибирская область, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8164-4091>

Макаревич Елена Викторовна — н.с. отдела профилактики и лечения особо опасных инфекций ГНЦ ВБ «Вектор», р. п. Кольцово, Новосибирская область, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5146-8979>

5. Kovtun A., Neumann S., Neumeier M., et al. Nanoparticle-mediated gene transfer from electrophoretically coated metal surfaces. *J. Phys. Chem. B.* 2013;117(6):1550–5.
DOI: <https://doi.org/10.1021/jp303448v>
6. Thurn K.T., Arora H., Paunesku T., et al. Endocytosis of titanium dioxide nanoparticles in prostate cancer PC-3M cells. *Nanomedicine.* 2011;7(2):123–30.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nano.2010.09.004>
7. Levina A., Ismagilov Z., Repkova M., et al. Nanocomposites consisting of titanium dioxide nanoparticles and oligonucleotides. *J. Nanosci. Nanotech.* 2012;12(3):1812–20.
DOI: <https://doi.org/10.1166/jnn.2012.5190>
8. Левина А.С., Исмагилов З.Р., Репкова М.Н. и др. Создание TiO₂-DNA-наноконструктов, способных проникать в клетки. *Биоорганическая химия.* 2013;39(1):87–98. Levina A.S., Repkova M.N., Shatskaya N.V., et al. Design of TiO₂-DNA nanocomposites for penetration into cells. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry.* 2013;39(1):77–86.
DOI: <https://doi.org/10.1134/S1068162013010068>
EDN: <https://elibrary.ru/reyqpd>
9. Levina A.S., Repkova M.N., Bessudnova E.V., et al. High antiviral effect of TiO₂:PL-DNA nanocomposites targeted to conservative regions of (–)RNA and (+)RNA of influenza A virus in cell culture. *Beilstein J. Nanotechnol.* 2016;7:1166–73.
DOI: <https://doi.org/10.3762/bjnano.7.108>
10. Levina A.S., Repkova M.N., Ismagilov Z.R., et al. High-performance method for specific effect on nucleic acids in cells using TiO₂-DNA nanocomposites. *Sci. Rep.* 2012;2:756.
DOI: <https://doi.org/10.1038/srep00756>
11. Levina A.S., Repkova M.N., Mazurkova N.A., Zarytova V.F. Nanoparticle-mediated nonviral DNA delivery for effective inhibition of influenza A viruses in cells. *IEEE Trans. Nanotechnol.* 2016;15(2):248–54.
DOI: <https://doi.org/10.1109/TNANO.2016.2516561>
EDN: <https://elibrary.ru/wtfubh>
12. Добриков М.И., Приходько Т.А., Сафронов И.В., Шишкин Г.В. Синтез и свойства светочувствительных капроновых мембран. Фотоиммобилизация ДНК. *Сибирский химический журнал.* 1992;(2):18–24. Dobrikov M.I., Prikhod'ko T.A., Safronov I.V., Shishkin G.V. Synthesis and properties of photosensitive nylon membranes. Photo immobilization of DNA. *Siberian Chemical Journal.* 1992;(2):18–24.
13. Зарытова В.Ф., Исмагилов З.Р., Левина А.С. и др. Наноконструкт с активным лигандом, способ его приготовления и способ адресной инактивации вируса гриппа внутри клетки. Патент РФ № 2496878;2012. Zarytova V.F., Ismagilov Z.R., Levina A.S., et al. A nanocomposite with an active ligand, a method for its preparation and a method for targeted inactivation of the influenza virus inside the cell. Patent RF № 2496878;2012.

Information about the authors

Asya S. Levina — Cand. Sci. (Chem.), senior researcher, Laboratory of nucleic acids, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Novosibirsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2423-3805>

Marina N. Repkova — Cand. Sci. (Chem.), researcher, Laboratory of nucleic acids, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Novosibirsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7108-9036>

Oleg Yu. Mazurkov — Cand. Sci. (Biol.), researcher, Department of prevention and treatment of especially dangerous infections, SRC VB «Vector», Koltsovo, Novosibirsk region, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8164-4091>

Elena V. Makarevich — researcher, Department of prevention and treatment of especially dangerous infections, SRC VB «Vector», Koltsovo, Novosibirsk region, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5146-8979>

Мазуркова Наталья Алексеевна — д.б.н., в.н.с. отдела профилактики и лечения особо опасных инфекций ГНЦ ВБ «Вектор», р.п. Кольцово, Новосибирская область, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1896-2684>

Зарытова Валентина Филипповна[✉] — д.х.н., г.н.с. лаб. нуклеиновых кислот ИХБФМ СО РАН, Новосибирск, Россия, zarytova@niboch.ncs.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9579-9972>

Участие авторов: *Левина А.С.* — введение фотоактивируемой группы в олигонуклеотиды и нанокompозиты, написание статьи; *Репкова М.Н.* — синтез олигонуклеотидов, их конъюгатов и нанокompозитов; *Мазурков О.Ю.* — УФ-облучение заражённых клеток в процессе их инкубации с нанокompозитами; *Макаревич Е.В.* — подготовка клеток и вируса для исследования противовирусной активности нанокompозитов; *Мазуркова Н.А.* — проведение экспериментов по исследованию противовирусной активности нанокompозитов; *Зарытова В.Ф.* — постановка задачи и обработка результатов экспериментов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям Международного комитета редакторов медицинских журналов, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Статья поступила в редакцию 22.12.2023;
принята к публикации 19.02.2024;
опубликована 28.02.2024

Natalya A. Mazurkova — D. Sci. (Biol.), leading researcher, Department of prevention and treatment of especially dangerous infections, SRC VB «Vector», Koltsovo, Novosibirsk region, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1896-2684>

Valentina F. Zarytova[✉] — D. Sci. (Chem.), leading researcher, Laboratory of nucleic acids, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Novosibirsk, Russia, zarytova@niboch.ncs.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9579-9972>

Author contribution. *Levina A.S.* — introduction of a photoactivated group into oligonucleotides and nanocomposites, writing an article; *Repkova M.N.* — synthesis of oligonucleotides, their conjugates and nanocomposites; *Mazurkov O.Yu.* — UV irradiation of infected cells during their incubation with nanocomposites; *Makarevich E.V.* — preparation of cells and virus for the study of antiviral activity of nanocomposites; *Mazurkova N.A.* — studying the antiviral activity of nanocomposites; *Zarytova V.F.* — supervision. All authors confirm that they meet the International Committee of Medical Journal Editors criteria for authorship, made a final approval of the version to be published.

The article was submitted 22.12.2023;
accepted for publication 19.02.2024;
published 28.02.2024